



TITLE:

不妊治療後に精細管内胚細胞腫からセミノーマを発生した1例

AUTHOR(S):

小池, 浩之; 林, 泰司; 加藤, 良成; 井口, 正典; 宮武, 竜一郎; 畑中, 祐二

CITATION:

小池, 浩之 ...[et al]. 不妊治療後に精細管内胚細胞腫からセミノーマを発生した1例. 泌尿器科紀要 2001, 47(2): 121-123

ISSUE DATE:

2001-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114459>

RIGHT:

不妊治療後に精細管内胚細胞腫から セミノーマを発生した1例

市立貝塚病院泌尿器科 (部長: 加藤良成)

小池 浩之, 林 泰司, 加藤 良成

井口 正典, 宮武竜一郎*, 畑中 祐二**

A CASE OF INTRATUBULAR GERM CELL TUMOR GIVING RISE TO SEMINOMA IN A SUBFERTILE MAN

Hiroyuki KOIKE, Taiji HAYASHI, Yosinari KATO,

Masanori IGUCHI, Ryuichirou MIYATAKE and Yuji HATANAKA

From the Department of Urology, Kaizuka City Hospital

A 34-year-old man visited our hospital with the complaint of right scrotal swelling. Right high orchiectomy was performed under the diagnosis of testicular tumor. Pathological examination was seminoma, pT2pN0pM0 and 3 courses of chemotherapy (cisplatin, vinblastine, bleomycin) were performed. The patient had undergone testicular biopsy for infertility at another hospital 6 years before this visit. Re-examination of the biopsy specimen revealed an intratubular germ cell tumor.

No evidence of recurrence or metastasis was found 2 years after surgery.

(Acta Urol. Jpn. 47: 121-123, 2001)

Key words: Infertility, Intratubular germ cell tumor, Testicular tumor

緒 言

精細管内胚細胞腫とは精細管内に局在する異型胚細胞のことをいい¹⁾, 不妊男性の0.4~1.1%に存在し²⁻⁴⁾, 数年以内に約半数が臨床的癌になるといわれている前癌状態である⁵⁻⁷⁾。今回われわれは, 精巣腫瘍にて高位精巣摘除術を施行した症例が, 他院で6年前に不妊症に対して両側精巣生検を施行されており, 病理組織を再検討したところ精細管内胚細胞腫であった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 34歳, 男性

主訴: 無痛性右陰嚢腫大

既往歴: 1992年他院にて不妊症に対し精巣生検を施行した際, 右精巣は精子形成なく, 左精巣は造精機能あるが精管狭窄であったため, 右精管左精巣上体吻合術を施行。1994年9月不妊治療を目的に当科を受診。初診時の精液所見は, 精子濃度が $13 \times 10^6/\text{ml}$, 運動率が15~20%で, LH 1.1 (1.1~8.8) mIU/ml, FSH 2.3 (1.8~13.6) mIU/ml, Testosterone 6.7 (2.7~11) ng/ml であった。おもに内分泌療法 (hMG +

hCG) を行い精液濃度が $55 \times 10^6/\text{ml}$, 運動率が80%と精液所見の改善を得, 1996年3月に女児誕生した。

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1997年4月頃より右陰嚢内容の腫大を認めるも放置していた。その後も増大傾向を認めたため翌年4月当科受診。右精巣腫瘍の診断にて手術目的で入院となる。

入院時現症: 栄養状態良好。胸・腹部理学的所見に異常なし。右精巣は鵝卵大に腫大し, 表面は比較的平滑で弾性硬, 透光性および圧痛は認めなかった。鼠径部リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見: 末梢血一般検査・血液生化学的検査において異常所見はみられず, 尿検査においても異常所見は認めなかった。

腫瘍マーカーは LDH 1,015 (120~230) IU/l, HCG- β 18 (0.1以下) ng/ml, AFP 3.0 (9.9以下) ng/ml であった。また, LH 0.5 mIU/ml 以下, FSH 0.5 mIU/ml 以下, Testosterone 6.8 ng/ml であった。

以上より, 右精巣腫瘍の診断にて右高位精巣摘除術を施行した。摘出重量は350g, 断面は充実性で白膜浸潤はみられなかった。

病理組織所見: 全体としては, 典型的なセミノーマの像であり, 大型の円形核と核小体を1~2個有した細胞群がびまん性ないし alveolar pattern をとりながら浸潤性に増生し, 一部周囲脂肪組織に浸潤を認めた。

* 現: 近畿大学医学部泌尿器科学教室

** 現: 耳原総合病院泌尿器科

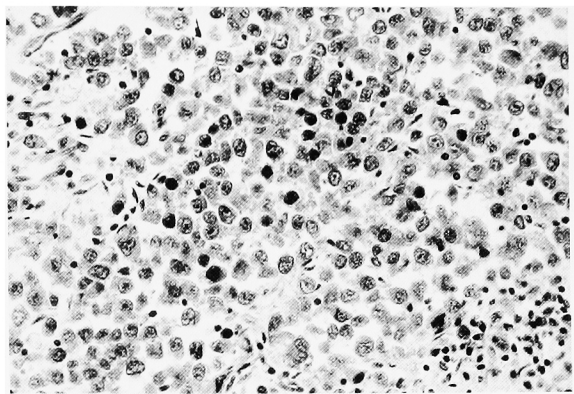


Fig. 1. Histological findings of the right testicular tumor revealed typical seminoma (HE ×400).

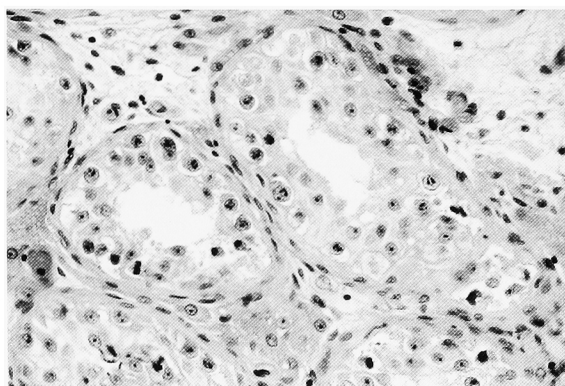


Fig. 2. Histological findings of the testicular biopsy specimen performed 6 years before this visit revealed intratubular germ cell tumor (HE ×400).

(Fig. 1).

入院後経過：周囲脂肪組織に浸潤を認めたために、術後化学療法（PVB）を3クール施行したが、以前施行された精巣生検組織を再検討したところ精子形成は認めず、精細管には、mitosisや核小体の目立つ精粗～精母細胞が見られ、精細管内胚細胞腫と診断され、精細管内胚細胞腫より発生したセミノーマと考えられた（Fig. 2）。

考 察

精細管内胚細胞腫とは精細管内に局在する異型胚細胞のことをいい、それらは間質へ浸潤性増殖を示すことがある¹⁾。1972年に Skakkebaek ら¹⁾は、2人の不妊症患者からの精巣生検で carcinoma in situ（以下 CIS）を診断し、後に精巣腫瘍を発症したと報告した。その後、精巣 CIS は精巣腫瘍の発生母体と考えられるようになった。精巣 CIS は、精細管内胚細胞腫瘍と同義に使用されることが多い。不妊症患者における精巣 CIS の発生率は、諸家の報告では、0.4～1.1%であり²⁻⁴⁾、5年以内に約50%が精上皮腫や奇形腫など臨床的癌になるといわれている⁵⁻⁷⁾。また、

Thackray ら⁸⁾は、精巣腫瘍患者400人中10人（2.5%）が不妊症患者であり、不妊症患者から高率に精巣腫瘍が発生したと報告している。今回、われわれも不妊症例の精巣 CIS から精上皮腫を発症した症例を経験したので、今後の不妊症治療に対する問題点を提示する。

第1に、不妊症に対する精巣生検の適応は、一般的に1側が萎縮した精巣である場合、精巣容量が正常の精巣を生検することが多い。しかし、Pryor ら²⁾が2,739人の不妊症に対して行った精巣生検において16人（0.6%）の CIS 症例が診断されたが、9人（56%）は精巣容量 12 ml 以下で、Johnsen score が4以下の萎縮精巣に発生していた。精巣生検はサンプリングであるため、実際の CIS の発生頻度はさらに高いと考えられる。よって不妊症の診断に加えて精巣 CIS の診断という意味からも、萎縮精巣に対して精巣生検を行う意義があるのではないかと考えられる。また、最近精巣エコーで microlithiasis と精巣 CIS の関連性が報告されており⁹⁻¹²⁾、精巣生検の適応に精巣エコーも併用されるべきであろう。

第2に生検組織の病理診断についてであるが、精巣 CIS を診断するためには、病理医が CIS の存在を念頭において診断しないと難しく、われわれの症例のごとく見過ごされる可能性がある。そのために、レトロスペクティブに診断された症例も多い。診断率の向上には、免疫組織化学的に胎盤性 ALP を用いる診断法があり^{13,14)}、CIS の99%に対して陽性とされる。今後、ルーチンの染色法に加えて補助診断に免疫組織染色も行っていく必要があると考えられる。

第3に、精巣生検で CIS と診断された場合の治療方針、すなわち経過観察するか精巣摘除術を行うかの適応決定が重要な問題となる。初回診察時に1側のみに CIS と診断された症例の場合は、前述のごとく5年以内に約50%が癌化するという場合⁵⁻⁷⁾があることより、患側の精巣摘除術を施行すべきではないかと考える。ただし対側精巣にも同時性・異時に発生する頻度は高い（5.4%）⁷⁾ ことより、残存精巣に対しても厳重な経過観察を要する。他方、CIS が両側精巣に同時診断された若年者の場合には、妊娠性やホルモン機能の温存より、精巣摘除術をすぐに行わずに、3か月ごとの理学所見、精巣超音波検査や腫瘍マーカー測定など定期的なフォローアップの適応ではないかと考える。また、Maase ら¹⁵⁾の報告している低線量放射線療法は CIS からの腫瘍への進展を防ぎ、ホルモン機能には影響を与えないので、精子凍結後の治療法として選択されても良いと思われる。

第4に、精巣生検で CIS が診断された不妊症患者に対する内分泌療法の是非について考察する。一般的に不妊症治療に性腺刺激ホルモンや抗エストロゲン剤

が使用されるが, 1970年に Heller ら¹⁶⁾が抗エストロゲン剤 (クロミフェン) の投与による germ cell の分化に対する悪影響を報告しており, また1973年に Rubin ら¹⁷⁾は, 性腺刺激ホルモンを不妊症の治療に用い精巣腫瘍を発症したと報告している. これらを考慮すると CIS 症例に対して内分泌療法は控えるべきではないかと考えられる. やむを得ず, 内分泌療法を行う場合にも, CIS からの癌化の促進を絶えず念頭において投与する必要がある.

以上のごとく不妊症における精細管内胚細胞腫について述べたが, 本邦では1983年に石田ら¹⁸⁾によって初めて報告されたのち森川ら¹⁹⁾, 西畑ら²⁰⁾の文献が散見されるのみであり, 未だ臨床医や病理医の精巣 CIS に対する認知は低く, 今後のさらなる研究が待たれる.

結 語

今回われわれは, 不妊治療中に精細管内胚細胞腫から精上皮腫を発生した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した.

この論文の要旨は, 第167回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した.

文 献

- 1) Skakkabaek NE: Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. *Acta Pathol Microbiol Scand, Section A* **80**: 374-378, 1972
- 2) Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP, et al.: Carcinoma in situ in testicular biopsies from men presenting with infertility. *Br J Urol* **55**: 780-784, 1983
- 3) Nuesch-Bachmann IH and Hedinger C: Atypische spermatogonien als präkanzerose. *Schweiz Med Wochenschr* **107**: 795-801, 1977
- 4) Skakkabaek NE: Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* **2**: 157-170, 1978
- 5) Sigg C and Hedinger C: Atypical germ cells in testicular biopsy in male sterility. *Int J Androl, Supple* **4**: 163-171, 1981
- 6) Skakkabaek NE, Berthelsen JG and Visfeldt J: Clinical aspects of testicular carcinoma in situ. *Int J Androl, Supple* **4**: 153-162, 1981
- 7) Von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al.: Carcinoma in situ of contralateral in patients with testicular germ cell cancer. a study of 27 cases in 500 patients. *B M J* **293**: 1398-1401, 1986
- 8) Thackray AC: Seminoma. In: *The Pathology of Testicular Tumors*, ed. Collins DH and Pugh RCB, pp. 12-27, *Supple to Br J Urol* **36**: 1964
- 9) Janzen DL, Mathieson JR, Marsh JL, et al.: Testicular microlithiasis: sonographic and clinical features. *AJR Am J Roentgenol* **158**: 1057-1060, 1992
- 10) Kragel PJ, Delveschio D, Orland R, et al.: Ultrasonic findings of testicular microlithiasis associated with intratubular germ cell neoplasia. *Urology* **37**: 66-68, 1991
- 11) Kaveggia FF, Strassman MJ, Apfelbach LG, et al.: Diffuse testicular microlithiasis associated with intratubular germ cell neoplasia and seminoma. *Urology* **48**: 794-796, 1996
- 12) Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, et al.: Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology* **48**: 797-799, 1996
- 13) Giwercman A, Cantell L and Marks A: Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma in situ of the testis. comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS* **99**: 586-594, 1991
- 14) Koide O, Iwai S, Baba K, et al.: Identification of testicular atypical germ cells by an immunohistochemical technique for placental alkaline phosphatase. *Cancer* **60**: 1325-1330, 1987
- 15) Von der Maase H, Giwercman A and Skakkabaek NE: Radiation treatment of carcinoma in situ of the testis. *Lancet* **1**: 624-625, 1986
- 16) Heller GV and Heller CG: Quantitation of normal and abnormal germ cells following administration of clomiphene citrate in normal man. *J Clinical Endocrinol and Metabolism* **30**: 196-207, 1970
- 17) Rubin SO: Malignant teratoma of testis in a subfertile man treated with HCG and HMG. *Scand J Urol Nephrol* **7**: 81-84, 1973
- 18) Ishida H, Isurugi K, Nijima T, et al.: Carcinoma in situ of germ cells and subsequent development of an invasive seminoma in a hyperprolactinaemic man. *Int J Androl* **6**: 229-234, 1983
- 19) 森川文雄, 砂川文彦, 高木慶俊, ほか: 精細管内悪性胚細胞腫の1例. *臨泌* **50**: 971-973, 1996
- 20) 西畑雅也: 精細管内悪性胚細胞を伴ったセミノーマの1例. *泌尿紀要* **44**: 537, 1998

(Received on May 11, 2000)
(Accepted on August 14, 2000)